

317464

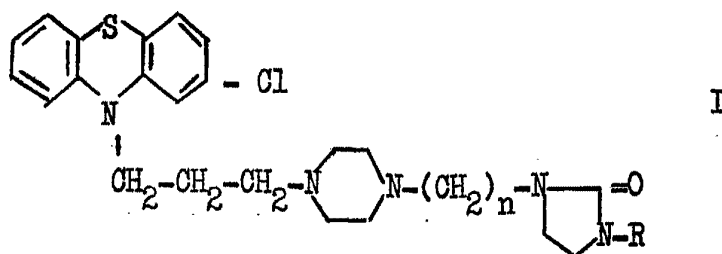


317464

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 ASTA-WERKE AKTIENGESELLSCHAFT CHEMISCHE  
 FABRIK, de nacionalidad alemana, domi-  
 ciliada en BRACKWEDE/WESTF., Bielefelder  
 Str. 79-91, Alemania; por: "PROCEDIMIENTO  
 PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS  
 DE LA FENTIAZINA".

-----oo0000oo-----

El presente invento se refiere a la fabricación de  
 nuevos derivados de fentiazina de la fórmula general I



5 en la que R significa metilo o etilo y n el número 2 ó 3, pero  
 de preferencia el 2, así como de sus sales.

317464

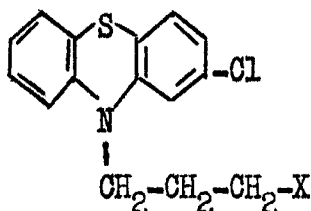


Los nuevos compuestos se preparan conforme a la idea del invento por el siguiente procedimiento de N-alcohilación:

A. Reacción de un derivado de fentiazina de la fórmula general

II,

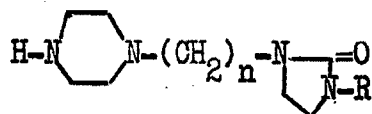
5



II

en la que X es el resto de un éster reaccionable, de preferencia un átomo de halógeno o el resto de un éster de ácido sulfúrico o sulfónico, con un derivado de imidazolidona general III

10

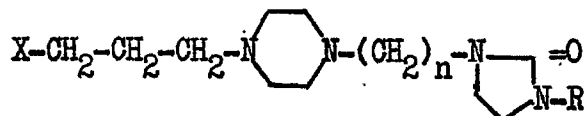


III

en la que R y n tienen el mismo significado anterior mencionado en la fórmula general I.

B. Reacción de 3-cloro-fentiazina con un derivado de imidazolidona de la fórmula general IV

15

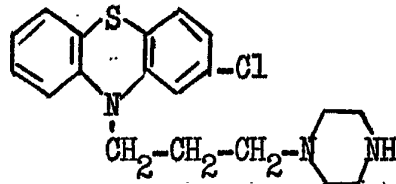


IV

en la que R y n tienen el mismo significado que en la fórmula general I, y X tiene el mismo significado que en la fórmula general II.



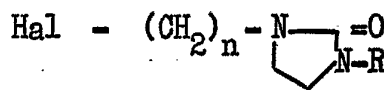
C. Reacción del derivado de fentiazina de la fórmula general V



V

con un derivado de imidazolidona de la fórmula general VI

5

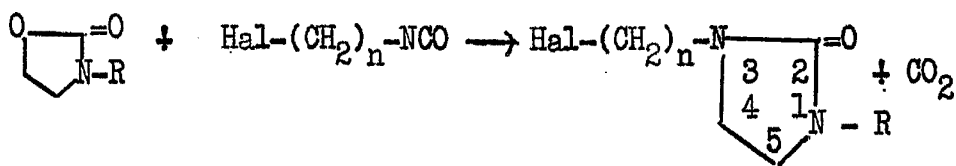


VI

en la que n y R tienen el mismo significado que en la fórmula general I y Hal es un halógeno.

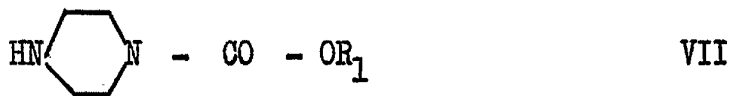
El procedimiento sugerido por el invento se realiza ventajosamente en un disolvente inerte orgánico, tal como por ejemplo un hidrocarburo aromático, de preferencia toluol o xilol, o un éter, por ejemplo dioxano. Según sea la naturaleza de los componentes reaccionables, como captador de ácido clorhídrico se utiliza de preferencia trietilamina, o como agente de condensación un derivado de álcali, tal como una amida sódica. Se trabaja a elevada temperatura con ebullición del disolvente agregado en cada caso.

Los derivados de imidazolidona de la fórmula general III y IV utilizados en este procedimiento no son conocidos. Se pueden preparar los mismos haciendo que las l-alquil-3-(ω-halogenalquil)-imidazolidonas VI obtenibles por reacción de oxazolidonas e isocianatos conforme a la siguiente fórmula



VI

en la que R y n tienen el significado señalado para la fórmula  
 general I, y Hal significa un átomo de halógeno, de preferencia  
 un átomo de cloro, correspondientemente a la patente alemana  
 5 (solicitud de patente alemana A 44 028 IVd/12p), reaccionen por  
 métodos generalmente conocidos con piperazina al estado de com-  
 puestos de la fórmula general III o bien con piperazinas mono-  
 sustituidas al estado de compuestos de la fórmula general IV.  
 10 Como componente reaccionable en lugar de piperacina puede emplear-  
 se también una mono-N-carbalcoxipiperacina de la fórmula VII



en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, de preferencia un grupo alquilo  
 inferior; en este caso el resto carbalcoxi tiene que ser desdoblado  
 15 antes de la reacción ulterior. El derivado de fentiazina de la  
 fórmula general V puede obtenerse, por ejemplo según la patente  
 DAS 1.037.461, por reacción de 3-cloro-10-(γ-cloropropil)-fentia-  
 zina con piperazina. En lugar de piperazina se puede emplear tam-  
 bien aquí mono-N-carbalcoxi-piperazina de la fórmula VII, y en  
 20 el producto obtenido desdoblar por métodos corrientes el gru-  
 po carbalcoxi.



Los clorhidratos son sales preferentes.

El procedimiento sugerido por el invento se explica seguidamente con unos ejemplos, en los que los compuestos se han señalado de acuerdo con la nomenclatura de Beilstein.

5 EJEMPLO 1

N- $\beta$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-etil-piperazina

32,5 g de 1-metil-3- $\beta$ -cloroetil-imidazolidona (2) se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de dioxano y después de añadir 31,6 g de monocarbeto xipiperazina y 20,2 g de trietilamina se calientan durante 8 horas bajo reflujo a ebullición. Acto seguido se fil-  
10 tran para separarlos del trietil-aminoclorhidrato precipitado, y el dioxano se decanta en vacío. El residuo se destila al alto vacío. Punto ebullición<sub>0,01</sub> 203-207°C. Rendimiento 45 g (79,11%).

30 g de la N- $\beta$ -(1-metil-imidazolidona-(2)-etil-(3))-N'-(carbeto xi)-piperazina obtenida de esta manera se disuelven en  
15 250 cm<sup>3</sup> de lejía de potasa alcohólica al 10 % y se calientan bajo reflujo durante 15 horas a ebullición. Seguidamente se fil-  
tran para separarlos del carbonato potásico y el alcohol se decanta en el baño de vapor. El residuo es tratado con lejía de  
20 sosa al 40 % y el aceite que se precipita entonces es extraído varias veces con benzol. Después del secado a través de carbonato potásico los extractos de benzol reunidos son concentrados al baño maría y el residuo que queda es destilado al alto vacío.



Se obtienen 16 g de N- $\beta$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-etil-7-piperazina.

Rendimiento 71,15 % del teórico.

Los compuestos homólogos se preparan de forma análoga.

5 Los datos físicos de estos compuestos se desprenden del siguiente cuadro 1:

CUADRO 1

10	<p>N-<math>\beta</math>-(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-etil-7-piperazina</p>	<p>p.eb. 0,01 155-158°C</p>	<p><math>n_D^{22}</math> 1,5153</p>
	<p>N-<math>\beta</math>-(1-etil-2-oxo-imidazolidil)-etil-7-piperazina</p>	<p>p.eb. 0,01 160-165°C</p>	<p><math>n_D^{22}</math> 1,5111</p>
15	<p>N-<math>\gamma</math>-(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-n-propil-7-piperazina</p>	<p>p.eb. 0,02 165-170°C</p>	<p><math>n_D^{21}</math> 1,5140</p>
20	<p>N-<math>\gamma</math>-(1-etil-2-oxo-imidazolidil)-n-propil-7-piperazina</p>	<p>p.eb. 0,01 168-170°C</p>	<p>---</p>



Los rendimientos oscilan entre 65 y 72 % .

EJEMPLO 2

3-cloro-10- $\gamma$ -[1'-(1"-metil-2"-oxo-3"-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil]-fentiazina.

23 g de 3-cloro-10-( $\gamma$ -cloropropil)-fentiazina se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de dioxano y después de añadir 15,36 g de la N- $\beta$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-etil]-piperazina obtenida con arreglo al ejemplo 1 y 7,49 g de trietilamina se calientan 12 horas bajo reflujo a ebullición. Después de enfriarse la mezcla reaccionante se aspira el trietilaminoclorhidrato precipitado y se decanta el disolvente al vacío. El residuo que queda se recoge en éter, la fase etérea se lava varias veces con agua y por último se seca a través de carbonato potásico. Después de la destilación del éter se fracciona el residuo que queda al alto vacío y se obtiene 3-cloro-10- $\gamma$ -[1'-(1"-metil-2"-oxo-3"-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil]-fentiazina-base. Punto de ebullición<sub>0,01</sub> alrededor de 260°. Rendimiento 18,5 g (51,33 %):

Para preparar el diclorhidrato, la base destilada se disuelve en éter absoluto y esta solución se deslía en frío con éter clorhídrico. El diclorhidrato precipitado se aspira y se le recrystaliza convenientemente a partir de dioxano o de acetona que esté mezclado con un poco de metanol.

Punto de fusión: 255°C.



EJEMPLO 3:

3-cloro-10- $\gamma$ -(1''-etil-2''-oxo-3''-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil- $\gamma$ -fentiazina.

22 g (0,071 moles) de 3-cloro-10-( $\gamma$ -cloropropil)-fentiazina se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de dioxano y después de añadir 16,05 g (0,071 moles) de N- $\beta$ -(1-etil-2-oxo-imidazolidil)-etil-piperazina y 7,17 g (0,071 moles) de trietilamina se calientan bajo reflujo durante 16 horas a ebullición. La N- $\beta$ -(1-etil-2-oxo-imidazolidil)-etil-piperazina fue preparada análogamente al ejemplo 1 a partir de 1-etil-3- $\beta$ -cloroetil-imidazolidona-(2) y monocarbeto-xipiperazina.

El tratamiento posterior se hace análogamente al ejemplo 2. Se obtiene la 3-cloro-10- $\gamma$ -(1''-etil-2''-oxo-3''-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil- $\gamma$ -fentiazina-base. Punto de ebullición<sub>0,01</sub> 260 a 265°C. Rendimiento 19 g (53,57%).

Para preparar el diclorhidrato se disuelve la base en éter absoluto y se va mezclando esta solución poco a poco en frío con éter clorhídrico. El diclorhidrato precipitado se aspira y se le recristaliza convenientemente a partir de dioxano o de una mezcla de acetona y un poco de metanol. Punto de fusión 215 a 216°C.

EJEMPLO 4:

3-cloro-10- $\gamma$ -(1''-metil-2''-oxo-3''-n-propil-imidazolidil)-4'-



piperazino-n-propil-7-fentiazina.

24,8 g (0,08 moles) de 3-cloro-10-( $\gamma$ -cloropropil)-fentiazina se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de dioxano y después de añadir 18 g (0,08 moles) de N- $\gamma$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-n-propil-7-piperazina y 8,1 g (0,08 moles) de trietilamina se calientan bajo reflujo durante 12 horas a ebullición. La N- $\gamma$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-n-propil-7-piperazina fue preparada análogamente al ejemplo 1 a partir de 1-metil-3- $\gamma$ -cloro-n-propil-imidazolidona-(2) y de monocarbeto-xipiperazina.

El tratamiento posterior se hace análogamente al ejemplo 2. Se obtiene la 3-cloro-10- $\gamma$ -(1'-metil-2"-oxo-3"-n-propil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil-7-fentiazina-base. Punto de ebullición 0,01 265-270°C. Rendimiento 19 g (47,49 %).

Para preparar el diclorhidrato se trata la base, como se describe en el ejemplo 2, con éter clorhídrico y se la recrystaliza a partir de una mezcla de acetona/metanol. Punto de fusión 233°C.

EJEMPLO 5:

3-cloro-10- $\gamma$ -(1'-etil-2"-oxo-3"-n-propil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil-7-fentiazina.

24 g (0,077 moles) de 3-cloro-10-( $\gamma$ -cloropropil)-fentiazina se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> dioxano y después de añadir 18,60 g (0,077 moles) de N- $\gamma$ -(1-etil-2-oxo-imidazolidil)-n-



propil-7-piperazina y 7,82 g (0,077 moles) de trietilamina se calientan bajo reflujo durante 12 horas a ebullición. La N-  
[7-(1-etil-2-oxo-imidazolidil)-n-propil-7-piperazina fue obtenida análogamente al ejemplo 1 a partir de 1-etil-3-7-cloro-  
5 n-propil-imidazolidona-(2) y de monocarbeto xipiperazina. El tratamiento ulterior de la 3-cloro-10-[1'-(1"-etil-2"-oxo-3"-n-propil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil-7-fentiazina-base se lleva a cabo análogamente al ejemplo 2. Punto de ebullición 0,01 alrededor de 270°C. Rendimiento 22 g (55,30 %).

10 Para preparar el diclorhidrato se trata la base, como se explica en el ejemplo 2, con éter clorhídrico y se la recristaliza a partir de una mezcla de acetona/metanol. Punto de fusión 225°C.

El dimaleinato se obtiene de la siguiente manera:

15 7 g de la base anterior se disuelven en acetona y después de añadir una solución de 5 g de anhídrido maleico (exceso) en un poco de agua se dejan reposar durante la noche. Los cristales precipitados se pueden recristalizar a partir de etanol. Punto de fusión 166°C. Rendimiento 6 g (69,95 %).

20 Los derivados de fentiazina obtenidos según la idea del invento, de la fórmula general I se caracterizan en el aspecto farmacológico principalmente por sus intensos efectos psicosedantes y antieméticos los cuales están mejorados en una medida sorprendente en comparación con los conocidos derivados de fentiazina de constitución parecida, como se desprende  
25

317464



4 SEP

de los datos siguientes:

En los siguientes ensayos farmacológicos a - d se compararon entre sí los compuestos siguientes:

1. 3-cloro-10- $\gamma$ -[1'-(1"-metil-2"-oxo-3"-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil]-fentiazina conforme al ejemplo 2;
2. 3-cloro-10- $\gamma$ -[1'-(1"-etil-2"-oxo-3"-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil]-fentiazina conforme al ejemplo 3;
3. 3-cloro-10- $\gamma$ -[4'-( $\beta$ -hidroxietil)-piperazino-n-propil]-fentiazina conforme a la memoria de patente US 2.838.507;
4. 3-cloro-10-( $\gamma$ -dimetilamino-propil)-fentiazina conforme a la memoria de patente suiza 296.185.

El compuesto n<sup>o</sup> 3 se vende en el comercio con el nombre de "Perphenazin" y el compuesto n<sup>o</sup> 4 con el nombre de "Chlorpromazin". Estan considerados como neurolépticos de alta actividad de la serie de fentiazinas.

- a) Para estudiar el efecto sedante en la rata se aplicaron las sustancias por vía subcutánea. Los animales se consideraba estaban calmados cuando no hacían movimientos espontáneos ni se les podía provocar movimientos por suaves estímulos mecánicos (impulsos) (Cuadro 2).



Cuadro 2. Efecto sedante. Rata sc.

5

Compuesto nº.	DE 95 / $\mu$ mol/kg	Eficacia relativa /Perfenazina (nº3) = 100
1	2,2	268
2	5,4	109
3	5,9	100
4	17,0	35

Si la eficacia de los distintos preparados se relaciona con el compuesto nº. 3 (perfenazina), se ve entonces que la sustancia nº. 1 elaborable según la idea del invento tiene una eficacia casi 3 veces mayor que la perfenacina. Frente a la cloropromazina (nº. 4), las sustancias a elaborar según el invento son unas 8,5 y 3 veces respectivamente más eficaces.

b) El efecto prolongador de la narcosis fué examinado en ratones. A los animales se les administraron los preparados por vía intraperitoneal, y 30 minutos después 68 mg/kg de hexobarbital-Na por vía intravenosa. Como criterio para juzgar la duración de la narcosis sirvió la reaparición del reflejo de inversión (cuadro 3).

20

Cuadro 3. Efecto prolongador de la narcosis. Ratón ip.

25

Compuesto nº	Dosis 1) / $\mu$ mol/kg	Eficacia relativa (Perfenazina = 100)
1	3,4	212
2	3,7	195
3	7,2	100
4	6,8	106



1) Dosis que produce una duplicación del tiempo de narcosis

En esta disposición de ensayo las sustancias nº 1 y nº 2 elaborables según el invento alcanzaron el doble de efecto que los dos preparados de comparación conocidos nº 3 y nº 4.

- 5 c) Para poder apreciar el efecto hipotérmico en ratas se determinó la dosis que después de aplicación subcutánea produce una disminución media de la temperatura normal del cuerpo de alrededor de  $-1,0^{\circ}\text{C}$  (cuadro 4).

Cuadro 4. Efecto hipotérmico. Rata sc.

10

Compuesto nº	DE $\mu\text{mol/kg } -1,0^{\circ}\text{C}$	Eficacia relativa (Perfenazina = 100)
1	1,1	275
2	1,9	158
3	3,0	100
4	3,7	81

15

En este ensayo con las sustancias nº 1 y nº 2 elaborables según el invento se consiguió, en comparación con el nº 3, un aumento de eficacia de 1,6 a 2,8 veces mayor y, en comparación con el nº 4, de 2 a 3,5 veces mayor.

20

- d) El efecto antiemético fue probado en el vómito apomorfínico del perro. Se consideraba que los animales estaban protegidos cuando 30 minutos después de la inyección sc. de los preparados



14 SEP

de ensayo no se producía ya ningún vómito mediante 0,05 - 0,07 mg/kg de apomorfina (im.) (cuadro 5).

Cuadro 5. Efecto antiemético. Perro sc.

5	Compuesto nº	DE 95 $\mu$ mol/kg	Eficacia relativa (Perfenazina = 100)
	1	0,143	122
	2	0,096	179
	3	0,172	100
	4	7,3	2,3

10 En lo que respecta al efecto antiemético el compuesto nº 2 era particularmente eficaz (79 % aumento de eficacia frente a perfenazina nº 3). También el compuesto nº 1 era todavía un 22 % más eficaz antieméticamente que dicha sustancia de comparación muy activa. En cambio el compuesto nº. 4 (Chlorpromazin)

15 tiene sólo una acción antiemética muy débil.

En los ensayos comparativos de toxicidad (rata sc.) resultó uniformemente para todas las sustancias ensayadas una toxicidad relativamente escasa.

Cuadro 6. Toxicidad.

20	Compuesto nº.	DL 50 <sup>†</sup> ) $\mu$ mol/kg	Toxicidad relativa (Perfenazina = 100)
	1	1156	84
	2	1188	82
	3	973	100
25	4	1307	74

†) Valor de 7 días



De lo anterior se calcula para el efecto sedante y antiemético la siguiente amplitud terapéutica:

Cuadro 7. Amplitud terapéutica.

5	Compuesto nº.	Amplitud terapéutica (DL 50/DE 95) <sup>†</sup>	
		Efecto sedante Rata sc.	Efecto antiemético Perro sc.
	1	525	8080
	2	220	12380
	3	165	5660
10	4	77	179

EJEMPLO 6

3-cloro-10- $\gamma$ -1'-(1''-metil-2''-oxo-3''-etil-imidazolidil-4'-piperazino-n-propil)-fentiazina dichorhidrato.

En un matraz de 3 tubuladuras y 1 litro de capacidad, que está enfriado con una mezcla de hielo y sal común se van echando poco a poco, removiendo al mismo tiempo, 46,8 g de 3-Chlorphentiazin (0,2 moles) en una suspensión de amida sódica en amoníaco líquido (preparada a base de 4,6 g de sodio (0,2 moles) y 220 cm<sup>3</sup> de amoníaco, al que se le añade una punta de espátula de Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> x 9 H<sub>2</sub>O. A continuación se mezcla con 200 cm<sup>3</sup> de toluol (I).

Una solución de 4,8 g (0,21 moles) de sodio disperso en 150 cm<sup>3</sup> de toluol se echa en una solución de 56,8 g (0,21 moles) de N- $\beta$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-etil-N'-( $\gamma$ -oxi-propil)-



piperazina en 50 cm<sup>3</sup> de toluol. En esta solución se añaden paulatinamente a gotas, removiendo al mismo tiempo, 40 g de cloruro de p-toluolsulfonilo, disuelto en 100 cm<sup>3</sup> de toluol, a 0° - 5°C.

La mezcla se remueve 2 horas a esta temperatura. A continuación se aspira para separarla del NaCl precipitado y se obtiene una solución de N- $\beta$ -(1-metil-2-oxo-imidazolidil)-etil-N'- $\gamma$ -(p-toluolsulfonato)-propil-piperazina en toluol. Esta solución se agrega a gotas a la solución I, a 90°C, removiendo al mismo tiempo. A esta temperatura se sigue removiendo durante 2 horas. Después del enfriamiento se aspira el Na-p-toluolsulfonato precipitado y el filtrado se concentra en vacío. El residuo que queda se recoge en benzol y se lava varias veces con agua. Después del secado y de la destilación del benzol, el residuo que queda se disuelve en éter absoluto, y en frío se deslíe con éter clorhídrico en exceso.

El dichorhidrato de la base precipitado es aspirado y recristalizado a partir de acetona con un poco de metanol. Rendimiento: 34 g; punto fusión = 223°C.

EJEMPLO 7

3-cloro-10- $\beta$ -(1-(1'-metil-2"-oxo-3"-etil-imidazolidil)-4'-piperazino-n-propil)-fentiazina diclorhidrato.

9 g de 10-(piperazinopropil)-3-clorofentiazina (0,025 moles) se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de dioxano y después de añadir 5 g de 1-metil-3- $\beta$ -cloroetil-imidazolidona-(2) (0,031 moles) y



2,55 g de trietilamina (0,025 moles) se calientan bajo reflujo durante 15 horas a ebullición. Después del enfriamiento se aspiran para separarlos del trietilamina clorhidrato precipitado y el filtrado se concentra en el baño de vapor. El residuo que queda se recoge en éter y la fase etérea se lava varias veces con agua. Después del secado, a partir de esta solución se precipita en frío la base en forma de clorhidrato con éter clorhídrico en exceso, y después de aspirarla se recristaliza a partir de acetona con un poco de metanol.

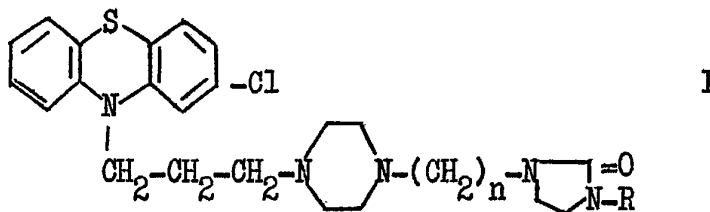
10 Rendimiento: 4 g, punto fusión = 223°C.

NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados de fentiazina de la fórmula general I

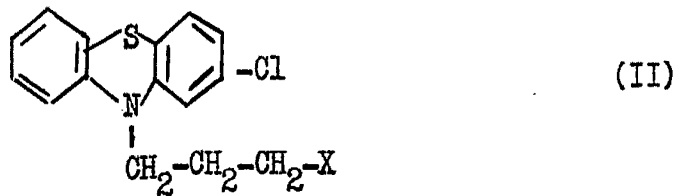
15



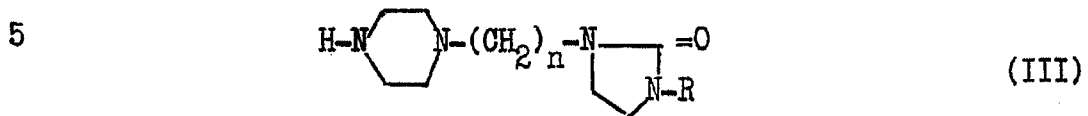
en la que R significa metilo o etilo y n el número 2 ó 3, y de sus sales con ácidos farmacológicamente inofensivos, caracterizado porque a elevada temperatura se hace reaccionar

— 20

A. un derivado de fentiazina de la fórmula general II

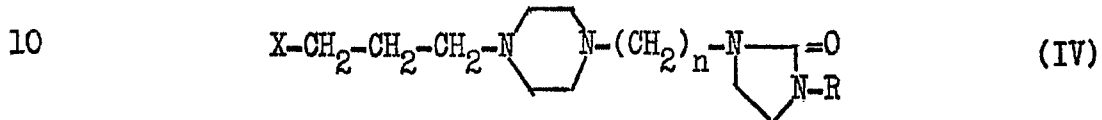


en la que X es el resto de un éster reaccionable, con un derivado de imidazolidona de la fórmula general III



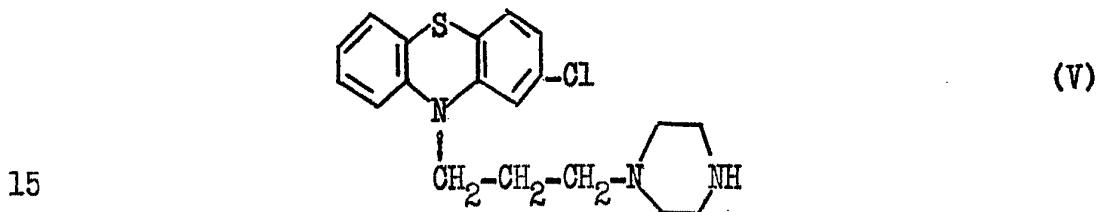
en la que R y n tienen el mismo significado que en la fórmula I,  
o

B. 3-cloro-fentiazina con un derivado de imidazolidona de la fórmula general IV

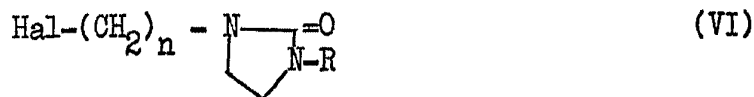


en la que R y n tienen el mismo significado que en la fórmula I  
y X el mismo significado que en la fórmula II o

C. el derivado de fentiazina de la fórmula general V



con un derivado de imidazolidona de la fórmula general VI

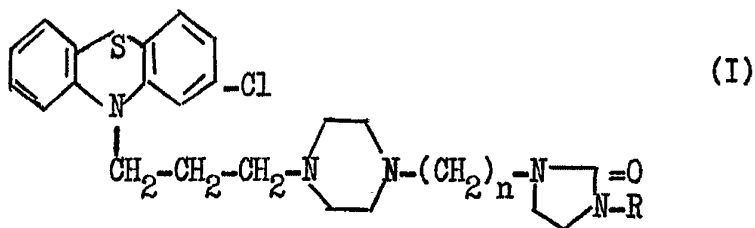


en la que n y R tienen el mismo significado que en la fórmula general I y Hal es un halógeno, y los derivados de fentiazina obtenidos de la fórmula general I se traspasan en caso dado a las sales con ácidos farmacológicamente inofensivos.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se parte de compuestos de la fórmula II o IV, en las que X es un átomo de halógeno, y la reacción se hace en presencia de un captador de ácido.

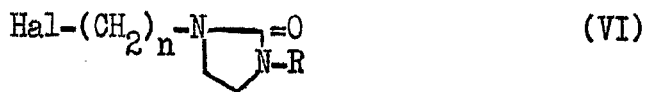
3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se parte de compuestos de la fórmula general II ó IV, donde X es el resto de un éster de ácido sulfónico.

4.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados de fentiazina de la fórmula general I



en la que R significa metilo o etilo y n el número 2 ó 3, y de sus sales con ácidos farmacológicamente inofensivos, caracterizado porque

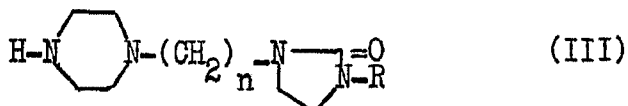
A. un derivado de imidazolidona de la fórmula general VI



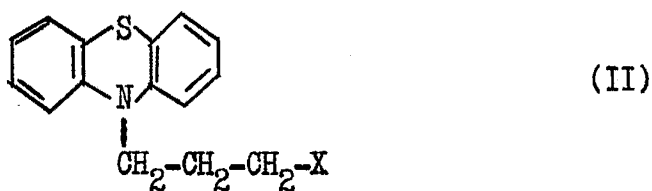
en la que Hal es un halógeno, se hace reaccionar con una piperazina de la fórmula general VIII



5 en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno o un resto carbalcoxi, y caso de que R<sub>1</sub> sea un resto carbalcoxi, éste es desdoblado hidrolíticamente y el derivado de imidazolidona obtenido de la fórmula general III



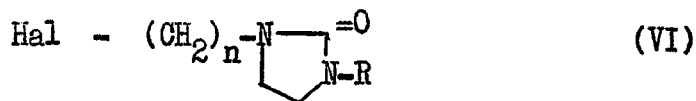
10 en la que R y n tienen el mismo significado que en la fórmula I, se hace reaccionar a elevada temperatura con un derivado de fen-tiazina de la fórmula general II



15

en la que X es el resto de un éster reaccionable, ó

B. un derivado de imidazolidona de la fórmula general VI

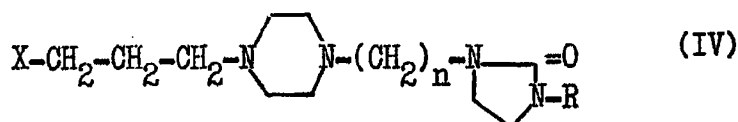




en la que Hal es un halógeno, se hace reaccionar con una piperazina de la fórmula general IX

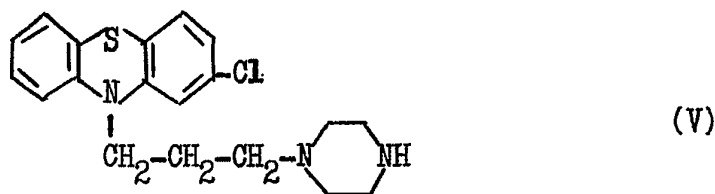


5 en la que X tiene el mismo significado que en la fórmula II, y el derivado de imidazolidona obtenido de la fórmula general IV



10 en la que R y n tienen el mismo significado que en la fórmula I, y X el mismo significado que en la fórmula II, se hace reaccionar a elevada temperatura con 3-cloro-fentiazina, ó

15 C. un derivado de fentiazina de la anterior fórmula general II se hace reaccionar como de costumbre con una piperazina de la anterior fórmula general VIII y, caso de que R<sub>1</sub> sea un resto carboxi, éste es desdoblado hidrolíticamente, y el derivado de fentiazina obtenido de la fórmula general V



20 se hace reaccionar a elevada temperatura con un derivado de imidazolidona de la anterior fórmula general VI, y a los derivados de fentiazina obtenidos de la fórmula general I



se les traspasa en caso dado a las sales con ácidos farmacológicamente inofensivos.

5 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se parte de compuestos de la fórmula II ó IX en la que X es un átomo de halógeno, y la segunda fase del procedimiento se realiza en presencia de un captador de ácido.

10 6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se parte de compuestos de la fórmula II ó IX en la que X es el resto de un éster de ácido sulfónico.

7.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENTIAZINA.

15 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 SEP. 1965

*Clavijero*